

**Diagnostische Wertigkeit der
Biologischen Total-Gonadotropin-Aktivitätsbestimmung**

Peter Stoecker

1975

Aus der I. Universitäts-Frauenklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. J. Zander

Diagnostische Wertigkeit der Biologischen

Total-Gonadotropin-Aktivitätsbestimmung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Peter Stoecker

aus

Westhofen

1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med., Dr. rer. nat. E. Kuß

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. J. Zander

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7.10.1975



I	Kontexte und Ziele der Unterrichtsplanung	
	1. Allgemeine Zielbestimmung	S. 10
	2. Allgemeine Zielbestimmung des Unterrichts	S. 10
	3. Zielbestimmung des Unterrichts im Zusammenhang mit der Unterrichtsplanung	S. 10
	4. Zielbestimmung des Unterrichts im Zusammenhang mit der Unterrichtsplanung	S. 10
II	Die Planung des Unterrichts	
	1. Bestimmung des Unterrichts im Zusammenhang mit der Unterrichtsplanung	
	2. Bestimmung des Unterrichts im Zusammenhang mit der Unterrichtsplanung	S. 10
	3. Bestimmung des Unterrichts im Zusammenhang mit der Unterrichtsplanung	S. 10
	4. Bestimmung des Unterrichts im Zusammenhang mit der Unterrichtsplanung	S. 10
	5. Bestimmung des Unterrichts im Zusammenhang mit der Unterrichtsplanung	S. 10
	6. Bestimmung des Unterrichts im Zusammenhang mit der Unterrichtsplanung	S. 10
	7. Bestimmung des Unterrichts im Zusammenhang mit der Unterrichtsplanung	S. 10
	8. Bestimmung des Unterrichts im Zusammenhang mit der Unterrichtsplanung	S. 10
	9. Bestimmung des Unterrichts im Zusammenhang mit der Unterrichtsplanung	S. 10
	10. Bestimmung des Unterrichts im Zusammenhang mit der Unterrichtsplanung	S. 10
III	Meinen Eltern	
	1. Meine Eltern	
	2. Meine Eltern	S. 10
	3. Meine Eltern	S. 10
	4. Meine Eltern	S. 10
	5. Meine Eltern	S. 10
	6. Meine Eltern	S. 10
	7. Meine Eltern	S. 10
	8. Meine Eltern	S. 10
	9. Meine Eltern	S. 10
	10. Meine Eltern	S. 10
IV	Meine Eltern	
	1. Meine Eltern	S. 10
	2. Meine Eltern	S. 10
	3. Meine Eltern	S. 10
	4. Meine Eltern	S. 10
	5. Meine Eltern	S. 10
	6. Meine Eltern	S. 10
	7. Meine Eltern	S. 10
	8. Meine Eltern	S. 10
	9. Meine Eltern	S. 10
	10. Meine Eltern	S. 10
V	Meine Eltern	
	1. Meine Eltern	S. 10
	2. Meine Eltern	S. 10
	3. Meine Eltern	S. 10
	4. Meine Eltern	S. 10
	5. Meine Eltern	S. 10
	6. Meine Eltern	S. 10
	7. Meine Eltern	S. 10
	8. Meine Eltern	S. 10
	9. Meine Eltern	S. 10
	10. Meine Eltern	S. 10
VI	Meine Eltern	
	1. Meine Eltern	S. 10
	2. Meine Eltern	S. 10
	3. Meine Eltern	S. 10
	4. Meine Eltern	S. 10
	5. Meine Eltern	S. 10
	6. Meine Eltern	S. 10
	7. Meine Eltern	S. 10
	8. Meine Eltern	S. 10
	9. Meine Eltern	S. 10
	10. Meine Eltern	S. 10

Inhaltsverzeichnis

I EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG

1. Allgemeines über Gonadotropine	Seite	2
2. Allgemeines über Gonadotropinbestimmungen	Seite	4
3. Allgemeines über klinische Bedeutung der Gonadotropine	Seite	5
4. Spezielle Fragestellung der vorliegenden Arbeit	Seite	9

II MATERIAL UND METHODEN

1. Bestimmung der Gonadotropine im Laboratorium für Klinische Chemie der I. UKF München		
a) Extraktion des Urins	Seite	10
b) Maus-Uterus-Test	Seite	11
c) Berechnung der Ergebnisse mit Beispiel	Seite	12
2. Befunde der Hormonsprechstunde der I. UKF München		
a) Auswahl der Patientinnen	Seite	16
b) Kriterien der Einteilung	Seite	17
c) Beispiel der Erhebungsbögen	Seite	18

III ERGEBNISSE

1. Statistische Qualitätskontrolle der Gonadotropinbestimmung		
a) Laborverfahren der I. UKF München	Seite	23
b) EDV-Verfahren der Univ.-Klinik Erlangen	Seite	27
2. Klinische Qualitätskontrolle der Gonadotropinbestimmung		
a) Tabellarische Aufschlüsselung des Patientengutes	Seite	37
b) Tabellarische Darstellung der Zuverlässigkeit der Gonadotropinbestimmung nach klinischen Kriterien	Seite	38

IV DISKUSSION

1. Statistische Qualitätskontrolle	Seite	44
2. Klinische Plausibilitätsprüfung	Seite	46

V ZUSAMMENFASSUNG

Seite	49
-------	----

VI LITERATURVERZEICHNIS

Seite	50
-------	----

VII ANHANG

Seite	53
-------	----

1. EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG

1. Allgemeines über Gonadotropine

Der Name Gonadotropine wurde 1930 geprägt (1) und 1938 auf der 3. Internationalen Konferenz zur Standardisierung von Hormonen für allgemein verbindlich erklärt.

Die erste Auftrennung der Gonadotropine gelang 1931 (2). Jetzt bezeichnet man als Gonadotropine drei verschiedene Substanzen der Adenohypophyse:

das follikelstimulierende Hormon (FSH), das luteinisierende Hormon (LH) und das luteotrope Hormon (LTH) bzw. human Prolactin (hPr) (3) (4) (5).

FSH stimuliert die Reifung der Follikel. Unter dem Einfluß dieses Hormons produziert der reifende Follikel Östrogene, die das Endometrium zur Proliferation anregen.

LH vervollständigt die Follikelreifung. Es induziert die Ovulation und die Umbildung des geplatzten Follikels in einen funktionsfähigen Gelbkörper. Der Gelbkörper sondert Progesteron ab. Progesteron seinerseits bereitet das Endometrium auf die Nidation vor.

LTH (hPr) ist in den Prozeß der Laktation eingeschaltet; eine präzise Charakterisierung seiner Wirkung ist noch nicht möglich.

Die Struktur der Gonadotropine ist weitgehend aufgeklärt. FSH und LH sind Glykoproteine, die aus zwei Polypeptidketten (α und β) bestehen (6), LTH wurde als einsträngiges Polypeptid charakterisiert (7).

Die Abgabe von FSH und LH aus der Adenohypophyse an den Blutkreislauf wird durch einen "Feedback-Mechanismus" reguliert. Die gonadalen Hormone Östradiol 17β und Progesteron, deren Produktion durch die Gonadotropine stimuliert wird, hemmen ihrerseits die Gonadotropinfreisetzung in der Adenohypophyse. Wahrscheinlich erfolgt die Wirkung der Steroide auf die Adenohypophyse indirekt über die sogenannten Releasing-Faktoren (RF) des Hypothalamus (8). Es wird ein FSH- und ein LH-Releasing-Faktor postuliert. Bisher ist jedoch lediglich ein LH-Releasing-Faktor isoliert worden (9).

Eine niedrige Östrogen- bzw. Gestagen-Konzentration im Blut fördert die Absonderung der Gonadotropin-Releasing-Faktoren aus dem Hypothalamus und damit die Abgabe von Gonadotropinen aus dem Hypophysenvorderlappen. Umgekehrt hemmen hohe Östrogen-Gesamtkonzentrationen des Blutes die Freisetzung der Releasing-Faktoren. Seit kurzem ist bekannt, daß die Gonadotropinfreisetzung nicht kontinuierlich, sondern pulsatil erfolgt (10). Das Sekretionsmuster wird durch den Hypothalamus bestimmt und

unterliegt humoralen und neuralen Faktoren, deren Zusammenwirken wie folgt charakterisiert werden kann:

- 1) Der Hypothalamus steht über Nerverbahnen direkt mit der Hirnrinde in Verbindung. Die Hirnrinde übt unter dem Einfluß von Umweltfaktoren eine Wirkung auf den Hypothalamus aus.
- 2) Der Hypothalamus steuert die Hypophysenfunktion über die Releasing-Faktoren auf dem Blutweg. Er unterliegt selbst der regulativen Wirkung gonadaler Hormone und anderer Substanzen (möglicherweise Serotonin, Adrenalin u.a. Verbindungen) (11).

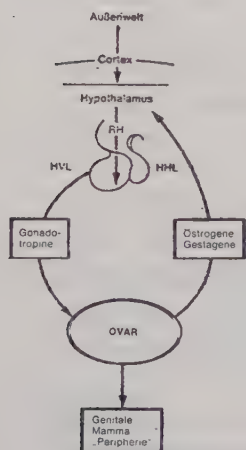


Abb. 1. Vereinfachtes Schema des Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Systems (HVL=Hypophysenvorderlappen, HHL=Hypophysenhinterlappen, RH=Releasing-Hormone) (l.c. 12)

Hiermit sind im Einklang die seit langem bekannten Tatsachen, daß Sexualsteroid- und psychische und sensorisch-sensible Einflüsse die Basalsekretion der Gonadotropine modulieren und zu Funktionsstörungen führen können, wie z.B. Schreck-, Notstands-amenorrhoe, Grossesse nerveuse (13).

2. Allgemeines über Gonadotropinbestimmungen

Gonadotropine können im Blut oder im Urin nachgewiesen werden. Ihre Bestimmung im Blut ist wegen ihrer pulsatilen Freisetzung problematisch. Für die Urinbestimmung wirkt sich die Tatsache nachteilig aus, daß weniger als 5 % der sezernierten Aktivität ausgeschieden werden. Die Inaktivierung der Gonadotropine im Stoffwechsel ist bislang noch nicht geklärt.

Zur Bestimmung der Gonadotropine können biologische und immunologische Verfahren eingesetzt werden (14) (15).

Die immunologischen Bestimmungsmethoden sind in den letzten Jahren ausgearbeitet worden. Ihr Vorteil liegt darin, daß sie sehr empfindlich sind und deswegen nur eine geringe Probemenge benötigen. Ihr Nachteil liegt darin, daß die immunologische Aktivität der Probe nicht identisch mit ihrer biologischen Aktivität sein muß; allerdings ist die Korrelation als recht gut zu bezeichnen (16) (17). Sie beträgt etwa 70 % (18).

Die biologische Bestimmung der Gonadotropine ist arbeitsintensiver und weniger empfindlich als die immunologischen Verfahren, aber dafür spezifischer. Allerdings erfordert die Bestimmung von FSH (Ratten-Ovar Gewichtsanstieg) und LH (Ratten-ventral-Prostata Gewichtsanstieg) einen großen experimentellen Aufwand. Deswegen hat sich, trotz vieler Einwände (19) (20), für klinische Zwecke die Bestimmung der Totalgonadotropin-Aktivität durchgesetzt und gehalten.

Zur Bestimmung der Totalgonadotropin-Aktivität wird infantilen Mäusen ein Extrakt der Probe appliziert. Daraufhin erfolgt bei Anwesenheit von Gonadotropinen ein dosisabhängiges Wachstum der Uteri. Dieses Wachstum erfolgt über die Stimulierung der Gonaden. Das Verhältnis FSH zu LH in der Probe wird durch den Test nicht charakterisiert (21). Auch kann der Test durch den Gehalt der Probe an "Anti-Gonadotropine" empfindlich gestört werden (22).

3. Allgemeines über klinische Bedeutung der Gonadotropine

Die Ausscheidung von FSH, LH und die der Gesamtgonadotropine wurde von zahlreichen Arbeitsgruppen untersucht. Bei normalen menstruellen Zyklen wurden die in Abbildung 2 und die in Abbildung 3 gefundenen Werte erhalten.

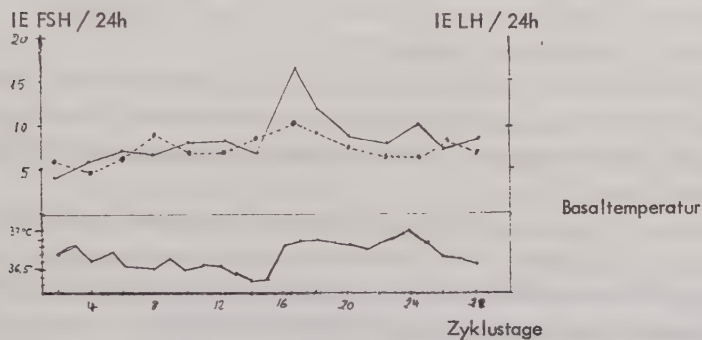


Abb. 2 Gonadotropinausscheidung während des normalen Zyklus

Mittelwerte von 7 Zyklen ... FSH — LH (I. c. 15)

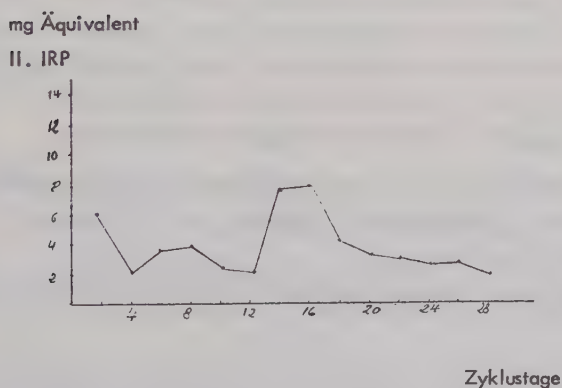


Abb. 3 TGA-Ausscheidung während des normalen Zyklus

Mittelwerte von 20 ovulatorischen Zyklen (I. c. 23)

Nach Untersuchungen von Buchholz (24) beträgt die TGA bei normalen Frauen in Zyklusmitte 10,4 - 26,5 IE HMG (I. IRP).

Verschiedene Störungen der Fertilität können Abweichungen von diesem Exkretionsmuster zur Folge haben. Bei anovulatorischen Zyklen fehlt in den meisten Fällen der mittzyklische LH-Gipfel. Die Gonadotropinausscheidung kann insgesamt entweder niedriger, in der gleichen Größenordnung oder höher als bei Normalzyklen sein. Aufgrund dieser Ausscheidungsmuster kann die therapeutisch bedeutsame Klassifizierung der Zyklusstörungen in a) primär hypophysäre Ovarialinsuffizienz oder b) primär ovarielle Ovarialinsuffizienz erfolgen. Patientinnen mit primärer hypophysärer Ovarialinsuffizienz können im Rahmen der Sterilitätsbehandlung durch Gonadotropin-substitution zur Ovulation gebracht werden.

Bei Patientinnen mit primär ovarieller Ovarialinsuffizienz wäre diese Behandlung sinnlos, da sie ohnehin schon hypergonadotrop sind. Die entscheidende Bedeutung, die demnach der Gonadotropinbestimmung zukommt, macht eine hohe Zuverlässigkeit der Gonadotropinbestimmung erforderlich.

Angaben über die Gonadotrope Aktivität erfolgten früher in sogenannten Tiereinheiten. Hierbei gilt die Verdoppelung oder Verdreifachung des zu beurteilenden Organgewichtes als eine Einheit. So entspricht eine Maus-Uterus Einheit (MUU) der Menge TGA, die eine Verdoppelung des Uterusgewichtes bewirkt.

1960 erfolgte die Einführung des I. Internationalen Referenzpräparates für Human-gonadotropine in Form des HMG 24. Es wurde mittels Kaolin-Aceton-Extraktion und Reinigung mit Ammoniumacetat und Äthanol aus Menopausenurin gewonnen.

Unmittelbarer Vorläufer war das HMG 20 A gewesen, das durch HMG 24 ersetzt wurde. Dieser Standard hatte jedoch verschiedene Nachteile. So wies er z. B. einen ziemlich hohen LH-Gehalt auf. 1964 erfolgte die Einführung des II. Internationalen Referenzpräparates für HMG. Es handelt sich hierbei ebenfalls um eine Präparation aus Menopausenharn, die durch Kaolinsorption und Permutitchromatographie gewonnen wurde.

Als Handelspräparate sind Pergonal 23 (Fa. Serono) und Humegon (Fa. Organon) bekannt. Pergonal 23 enthält etwa 5 mg aktives Material, gemischt mit Lactose. Das entspricht der Aktivität von 40 IE FSH und 40 IE LH.

Das von uns verwendete Präparat Humegon enthält pro Ampulle 500 IE I. IRP (= 75 IE FSH und 75 IE LH).

Die gebräuchlichen Standards zur Bestimmung von Gonadotropinen sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengestellt.

Einheiten	Test	Umrechnung
1 mg 1. IRP (HMG 24)	TGA	1 mg $\approx$ 0,06 mg 2. IRP
	TGA	$\approx$ 1 MUU
	FSH	$\approx$ 0,15 IU FSH
	LH	$\approx$ 0,50 IU LH
1 mg 2. IRP (Pergonal 23)	TGA	1 mg $\approx$ 19 mg 1. IRP
	TGA	$\approx$ 12,5 MUU
	FSH	$\approx$ 7 IU FSH
	LH	$\approx$ 2 IU LH
1 muu	TGA	1 muu $\approx$ 1 mg 1. IRP

Tab. 1 Standards zur Bestimmung der Gonadotropin-Aktivitäten
(Zu den tabellarischen Angaben s.a. l. c. 14, 21, 25)

Aus Tab. 2 geht hervor, daß zur Verdoppelung des Maus-Uterus-Gewichtes in Edinburgh eine viermal höhere Gonadotropin-Dosis benötigt wurde als in Hamburg. Diese Ergebnisse zeigen die unterschiedliche Test-Empfindlichkeit der Versuchstier-Gruppen und bestätigen die Nützlichkeit von Standardpräparaten. Man findet aber auch in der neuesten Literatur noch Angaben über Gonadotropin-Aktivitäten in MUU (26).

HMG 20 A - Dosis (mg)		Uterusgewicht (mg)
Edinburgh	Hamburg	
0	0	8
0,9	0,225	16
1,8	0,45	40

Tab. 2: Maus Uterus Test; Unterschiedlicher Gonadotropin-Bedarf
zur Erzielung des gleichen Uteruswachstums.
(Aus Apostolakis und K.D. Voigt, Gonadotropine, Stuttgart 1965.)

Um eine Aussage über die diagnostische Bedeutung der ermittelten TGA-Werte machen zu können, muß man sich darüber einigen, welche Werte als Norm zu betrachten sind. Bezüglich dieses Normbereiches differieren die Aussagen der einzelnen Autoren.

J. Zander und K. Holzmann schlagen die in Tabelle 3 aufgestellte Einteilung vor (27).

Zyklus-anomalie	Ausscheidung der hypophysären Gonadotropine in HMG-Einheiten (HMG 24 = 1. IRP)
hypogonadotrop	< 5
normogonadotrop	5 - 50
hypergonadotrop	>50

Tab. 3 Ausscheidung hypophysärer Gonadotropine in HMG-Einheiten bei Zyklus-anomalien

Hertz, Odell und Ross kamen in ihrer Arbeit (28) zu den in Tab. 4 aufgeführten Ergebnissen: 77 % der Bestimmungen lagen zwischen 50 und 200 muu. Allerdings dürfte in dieser Arbeitsgruppe 1 muu eher $\approx$ 4 mg l. IRP entsprechen als, wie zumeist angenommen $\approx$ 1 mg l. IRP.

Patient	Anzahl der Tage	MUU (Maus-Uterus-Gewichtseinheit)				
		10	10-50	50-200	200-500	500
I.M.	56	11 %	63 %	20 %	4 %	2 %
C.F.	54	18 %	48 %	24 %	8 %	2 %
Durchschnitt:		15 %	77 %		8 %	

Tab. 4 Verlaufskontrolle der Gonadotropinausscheidung (24 Stunden Urin) im Zyklus normaler geschlechtsreifer Frauen (l.c. 28)

In der I. Univ.-Frauen-Klinik München wird keine Unterteilung in hypo- und normogonadotrope Werte vorgenommen. Wir fassen diese beiden Bereiche zusammen, denn

- 1.) ist die Zuverlässigkeit der Bestimmung nicht so präzise, daß mit Sicherheit z. B. zwischen 4 oder 6 Einheiten TGA unterschieden werden könnte, und
- 2.) ist die therapeutische Konsequenz im hypo- wie im normogonadotropen Bereich die gleiche.

Werte über 50 IE nach I. IRP bezeichnen wir ebenfalls als hypergonadotrop.

4. Spezielle Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Es ist die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, die Zuverlässigkeit der Gonadotropinbestimmungen, die in den Jahren 1971 bis 1973 in der I. Univ. Frauenklinik in München durchgeführt wurden, zu charakterisieren. Dies erfolgt auf zwei Wegen:

- a.) es wird die statistische Qualitätskontrolle des Testverfahrens durchgeführt und
- b.) es wird die Bestätigung der labordiagnostischen Ergebnisse durch die Klinik geprüft.

II. MATERIAL UND METHODEN

1. Bestimmung der Gonadotropine im Laboratorium für klinische Chemie der I. UFK München

a) Extraktion des Urins

Die Fällungs- und Adsorptionsmethoden dienen dem Zweck, die aktiven von den inaktiven Substanzen im Urin zu trennen, zu fällen und anschließend zu konzentrieren. Nach vergleichenden Untersuchungen von Loraine et al. (29) liefern die verschiedenen Methoden sehr gut übereinstimmende Resultate.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde folgende Methode verwendet:

Material: Sammelurin von 48 Std., gesammelt nach Vorschrift

Saugrohrapparat zum Aufwirbeln der Kaolin-Urin-Suspension

Filtrationsapparat zum Filtern der Kaolin-Urin-Suspension

Mäuse, weiblich, 8-11 g Körpergewicht, NMRI-Han, vom Zentralinstitut für Versuchstierzucht, Hannover

Tuberkulinspritze mit Kanüle Nr. 12, Petrischale Ø 12 cm

0,8 % Kochsalzlösung

Indikatorpapier (M 93/9555 und 93/9556)

Kaolin (Riedel de Haen, feinst)

Ammoniak, 2 N (134 ml konz. Ammoniak (M 5432) mit Wasser auf 1 l)

Essigsäure pA (M 90060)

Rundfilter, Ø 11 cm, Schleicher & Schüll 604 und 602 h)

Büchner-Trichter, Schott Nr. 4239 mit Vakuumvorstoß, gerade, NS 29

Steilbrustflaschen 2 l, NS 29, (Schott Nr. 4171 b)

Rundkolben, 250 ml, NS 29

Erlenmeyerkolben, 2 l, weithals,

Meßzylinder 2000 ml, weite Form, Fa. Neumann

Standard: Humegon 500 E (IRP) Fa. Organon

Durchführung:

- 1) 48-Stundenurin wird zentrifugiert, Überstand wird mit Essigsäure auf pH 4,5 gebracht und im Meßzylinder auf 1500 oder 3000 ml aufgefüllt.
- 2) Auf 1500 ml Urin werden 30 g Kaolin gegeben. Die Suspension wird 1 Stunde bei Zimmertemperatur an der Saugrohrapparat gründlich vermischt. Anschließend wird

abgenutscht, wobei direkt auf die Nutsche Filter SS 602 h, darüber Filter SS 604 gelegt wird. Der Rückstand wird mit wenig Wasser gewaschen bis das Waschwasser farblos ist. Der Filtrat wird zur Steroidbestimmung verwendet oder verworfen; der Rückstand wird mit 150 ml Ammoniak langsam auf der Nutsche extrahiert. Der Extrakt wird im 250 ml Rundkolben gesammelt und nochmals zur Extraktion verwendet, wobei der gleiche Rundkolben eingesetzt bleibt. Das Kaolin wird mit 50 ml Wasser gewaschen, das Waschwasser wird im gleichen Rundkolben gesammelt. Der Extrakt wird mit Essigsäure auf pH 5,5 gebracht und in das vorbereitete Aceton eingebracht.

- 3) 400 ml Aceton werden in 650 ml Zentrifugenbecher vorgekühlt. Hierein werden die auf pH 5,5 gebrachten Extrakte eingerührt und über Nacht bei 0° stehen gelassen. Der Überstand wird dekantiert, der Rest wird zentrifugiert. Der Niederschlag wird mit Aceton in einen 10 ml Zentrifugenbecher gespült und an der Luft bei 0° getrocknet.
- 4) Am Tag des biologischen Tests werden die Proben 1mal mit 5,0 ml und 2mal mit je 2,5 ml NaCl-Lsg je 2 Stunden auf der Schüttelmaschine extrahiert. Nach den Extraktionen wird zentrifugiert, die Überstände werden vereinigt und zu einer Verdünnungsreihe angesetzt:

Pr 1 (mit 1/5 TM/ml)	=	10 ml Extrakt, davon 5 ml einfrieren
Pr 2 (mit 1/10 TM/ml)	=	2,5 ml Pr 1 + 2,5 ml NaCl-Lsg
Pr 3 (mit 1/20 TM/ml)	=	2,5 ml Pr 2 + 2,5 ml NaCl-Lsg
Pr 4 (mit 1/40 TM/ml)	=	2,5 ml Pr 3 + 2,5 ml NaCl-Lsg

Außerdem werden vom Standard (Humegon, 500 IE IWRP/Ampulle) Verdünnungen angesetzt: 1,0 E/ml, 0,5 E/ml, 0,25 E/ml und 0,125 E/ml

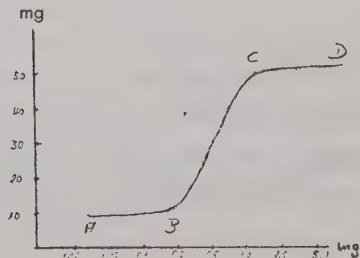
b) Der Maus Uterus Test

Zum Dienstag werden für jede Urinprobe 8 Mäuse bestellt, außerdem 12 für Standard und Leerwert. Um 15 Uhr erhalten je 2 - 4 Tiere 0,3 ml der jeweiligen Dosis der Proben, des Standards bzw. 0,3 ml NaCl-Lsg (Leerwert).

Am Mittwoch um 14 Uhr erhalten die Tiere je 0,4 ml und am Donnerstag um 13 Uhr die restlichen 0,3 ml (von jeder Dosis wurden also 1,0 ml appliziert).

c) Berechnung der Ergebnisse mit Beispiel

Innerhalb eines sehr schmalen Bereiches steigt das Uterusgewicht in Abhängigkeit von der Dosierung. Niedrige Gaben der Hormone sind wirkungslos, während höhere Dosen keinen weiteren Anstieg der Reaktion nach sich ziehen. Ausschließlich der dazwischen liegende Kurventeil (BC), in dem eine Wirkung von der verabfolgten Hormondosis abhängt, kann für die Auswertung der verabreichten Hormone herangezogen werden.



$\overline{CD}$: Bereich der überhöhten Dosierung

HMG 24

Mäuse-Uterus-Test - Dosiswirkungskurve für HMG 24

- 12 -

Diese Umrechnung ist nötig, weil bei biologischen Beziehungen ganz allgemein eine direkte Abhängigkeit der Wirkung vom Logarithmus der Dosis, nicht aber von der Dosis selbst besteht (Webers Gesetz).

Die Auswertung einer biologischen Bestimmung besteht im Vergleich der Wirkungsweise des unbekannten Präparates mit derjenigen des bekannten Standards, da für gleiche Aktivitäten ein gleicher Anstieg des Uterusgewichtes zu erwarten ist.

Nach der von uns angewendeten Methode erhalten wir von jeder Urinprobe 8 Uterusgewichte, von denen je zwei einer Dosis zugeordnet sind. Wenn die Differenz zwischen den beiden Uterusgewichten gleicher Dosis nicht größer als 4 mg ist, werden Mittelwerte errechnet. Aus den 4 Mittelwerten einer Urinprobe werden die drei "benachbarte Differenzen" gebildet. Das Wertepaar mit der größten Differenz wird als $U_2 - U_1$ bezeichnet. Mit dem Standard wird analog verfahren. Das Wertepaar mit der größten Differenz wird als $S_2 - S_1$ bezeichnet.

Siehe dazu noch folgende Abbildung:

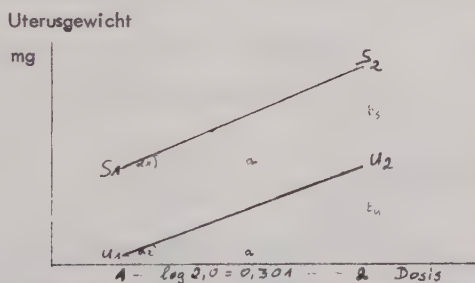


Abb. 5 Darstellung der Wirkungsgeraden nach dem 4-Punkte-Prinzip

Der horizontale Abstand der beiden Geraden stellt in delogarithmierter Form den zahlenmäßigen Ausdruck des Aktivitätsunterschiedes beider Präparate dar.

Die Aktivität ergibt sich aus dem Vergleich entsprechender Dosen der beiden Präparate, also von S_1 (S = Standard) und U_1 (U = Urinprobe) bzw. S_2 und U_2 .

Parallelität: Unter der Voraussetzung, daß die Strecken $\overline{S_1 S_2}$ und $\overline{U_1 U_2}$ parallel sind, ist die Steigung der beiden Geraden gleich und damit auch der $\tan \alpha$. Gleiche Steigung bedeutet, daß bei Verdoppelung der Dosis bei beiden Substraten das Uterusgewicht um den gleichen Betrag (mg) ansteigt. Dies drückt aus, daß das Dosisverhältnis beider Präparate gleich ist.

Rechenbeispiel:

1. Testung des Standards:

Testmenge in mg Äq. 1. IRP (1 Ampulle $\approx$ 500mg 1. IRP)	Uterusgewicht in mg	Mittelwert in mg
1 E	$\frac{51,0}{56,0}$	53,5
0,5 E	$\frac{33,7}{30,7}$	32,2
0,25 E	$\frac{17,6}{19,4}$	18,5

} größte Differenz

$S_2 - S_1$

2. Testung des Uterusextraktes

Testung in Teilen d. Tages- ausscheidung	Uterusgewicht in mg	Mittelwert in mg
$\frac{1}{5}$	$\frac{37,8}{37,0}$	37,4
$\frac{1}{10}$	$\frac{28,0}{31,6}$	29,8
$\frac{1}{20}$	$\frac{19,0}{17,0}$	18,0
$\frac{1}{40}$	$\frac{12,1}{10,4}$	11,3

} größte Differenz

$U_2 - U_1$

3. Ausrechnung

$$\tan \alpha_s = \frac{S_2 - S_1}{\log 2a - \log a} = \frac{S_2 - S_1}{\log \left(\frac{2a}{a} \right)} = \frac{S_2 - S_1}{\log 2} = \frac{S_2 - S_1}{0,3} \quad | \quad a = \text{Dosis 1}$$

$$\Delta_s = S_2 - S_1 \quad S_2 = 53,1 \quad S_1 = 32,1$$

$$\Delta_s = 21,3$$

$$b_s = \frac{\Delta_s}{0,3} \quad \underline{\underline{b_s = 71,0}}$$

$$\tan \alpha_u = \frac{U_2 - U_1}{0,3}$$

$$\Delta_u = U_2 - U_1 \quad U_2 = 29,8 \quad U_1 = 18,0$$

$$\Delta_u = 11,8$$

$$b_u = \frac{\Delta_u}{0,3} \quad \underline{\underline{b_u = 39,3}}$$

$$b = \frac{b_u + b_s}{2} \quad \underline{\underline{b = 55,2}}$$

$$\Delta_1 = U_1 - S_1 \quad \Delta_1 = 14,2$$

$$\Delta_2 = U_2 - S_2 \quad \Delta_2 = 23,7$$

$$D = \frac{\Delta_1 + \Delta_2}{2} \quad \underline{\underline{D = 18,9}}$$

$$\frac{D}{b} = 0,3436 \quad 0,3436 = \log 0,6564 - 1$$

$$\text{Antilog} \frac{D}{b} = 0,453$$

0,453 $\hat{=}$ der Dosis mit der Wirkung von $\frac{1}{10}$ der Tagesmenge
Gesamttagesmenge: 4,5 E (l. IRP) TGA

2. Befunde der Hormonsprechstunde der I. UFK München

a) Auswahl der Patientinnen:

Im Rahmen der Sterilitätsdiagnostik wurden in den Jahren 1971 - 1973 in der I. UFK München insgesamt 519 Urinproben von ca. 380 Patientinnen auf Total-Gonadotropin-Aktivität untersucht.

Um mit den in diesem Zusammenhang auftretenden Problemen vertraut zu werden, hatte ich 1972/73 ein Jahr lang die Möglichkeit, unter Leitung von Herrn Dr. Goebel an der Hormonsprechstunde teilzunehmen.

Bei der Auswahl der für diese Arbeit herangezogenen Patientinnen wurde wie folgt vorgegangen:

Es wurden aus den Unterlagen des klinischen Labors, das die Gonadotropinbestimmungen durchführt, die Nummern der entsprechenden Krankengeschichten entnommen.

Diese wurden im Archiv aufgesucht und mittels eines Fragebogens ausgewertet, den mir Herr Dr. Druckmann zur Verfügung gestellt hatte.

Bei der Auswertung der Krankengeschichten ergaben sich folgende Schwierigkeiten:

- 1) Einige Krankengeschichten waren nicht aufzufinden
- 2) Andere waren für die Auswertung zu unergiebig (gerade erst angelegt, unleserlich)
- 3) Wichtige Untersuchungen oder deren Befunde standen noch aus
(z. B. Chromosomenanalyse, Laparaskopie)
- 4) Auf den Laborunterlagen war die Nummer der Krankengeschichte unvollständig, unleserlich oder gar nicht vermerkt. (Diese Krankengeschichten waren dann auch oft mit Hilfe der Zentralkartei nicht zu ermitteln.)

Aus diesen Gründen konnten gut 1/3 der Krankengeschichten nicht ausgewertet werden; die restlichen 211 Krankengeschichten sind im Rahmen der vorliegenden Studie berücksichtigt.

b) Kriterien der Einteilung

Um eine Aussage über die Zuverlässigkeit der ermittelten TGA-Werte machen zu können, haben wir nach folgenden Gesichtspunkten eine Auswahl aus dem uns zur Verfügung stehenden Krankengut von 211 Patientinnen getroffen:

- A: Patientinnen, die hinsichtlich der Sterilitätsursachen nur sehr schwer zu klassifizieren waren. Ihre Krankengeschichten konnten daher bei der Auswertung über die Richtigkeit der ermittelten TGA-Werte keine Berücksichtigung finden.
Dieses Krankengut umfaßt 108 Patientinnen (Tab. 15).

- B: Patientinnen, bei denen es möglich war, aufgrund klinischer Befunde – ohne Zuhilfenahme der TGA-Bestimmungen – eine einwandfreie Diagnose zu erheben.
Diese Bedingung wurde von insgesamt 60 Patientinnen erfüllt (Tab. 16 u. 17).

- C: Patientinnen, bei denen durch den therapeutischen Erfolg die Richtigkeit der ermittelten TGA-Werte geprüft werden konnte.
Diese Gruppe umfaßt weitere 43 Patientinnen (Tab. 18).

c) Beispiel der Erhebungsbögen

Lfd. Nr.1....

Name: A. G.

J.-Nr.

Geb.-Jahr: ...44...

DIAGNOSE Prim. Amenorrhoe bei

Gewicht: ...54... kg

Turner-Syndrom

Größe: 100 + 50 cm

Fam.-Krankh.:

(genaue Diagnose)

0 = keine (2)

Vater: Endogene Psychose

1 = Endokrinopathie

2 = psychisch. Krankh.

3 = Tuberkulose

4 = Carcinom

Eigene Krankh.:

(genaue Diagnose)

0 = keine (8)

Scharlach, Masern

1 = Endokrinopathie

2 = psychische Krankh.

7 = Hämostatische Krankh.

3 = Tuberkulose

8 = nicht gynäkol. Kr.

4 = Venerische Krankh.

9 = sonstige

5 = Cardiovasculäre Kr.

6 = Renale Krankh.

Gyn. Krankh.:

(genaue Diagnose)

0 = keine (1)

1 = Fluor

2 = Adnexitis

3 = Endometriose

6 = Sterilitäts-Op.

4 = Veränderungen am Uterus

7 = Op. an endokrinen Drüsen

5 = Adnextumoren

8 = sonstige gynäkol. Op.

Graviditäten:

0 = keine (0)

1 = normale Grav. + partus

3 = Abort

2 = path. Grav. oder Partus

4 = 1 oder 2 + 3

Menarchie:

- 0 = keine (0) 3 = 15 - 17. Lebensj.
1 = vor 10. Lebensj. (pubertas pr.) 4 = 18 - 21. Lebensj.
2 = 10 - 14. Lebensj. 5 = über 21. Lebensj.
-

Zyklus:

- 0 = keiner (0) 5 = sek. Amenorrhoe
1 = regelmäßig 6 = prim. Amenorrhoe
2 = unregelmäßig 7 = abnorme Menstruation
3 = anovulatorisch 8 = abnorme Zykluslänge
4 = Oligoamenorrhoe
-

Basaltemperatur (mindestens 2) (0)

- 0 = nicht geführt (bzw. nicht verwertbar) 4 = verzögerter Temp.-Anstieg
1 = normal (ovulat. m. normal, Corp.-lut.-phase) 5 = Zyklen teilweise biphas.
2 = Biphasisch m. verkürzt, Corp.-lut.-phase 6 = Zyklen monophasisch
3 = Biphas. m. verläng. Corp.-lut.-phase
-

Befunde:

- Aspekt (6)
0 = normal weibl. altermäßig Mammæ: hypoplastisch
1 = infantil Clitoris: leichte Hypertrophie
2 = disproportioniert Behaarung: mäßig
3 = Hirsutismus 5 = Hypertrichose (unspezifisch)
4 = Virilismus 6 = Adipositas (nach Normogramm)
-

Funktionelle Zytologie:

- (3)
0 = nicht durchgeführt 3 = starker Östrogenmangel
1 = zyklusgerecht 4 = androgenes Bild
2 = leichter Östrogenmangel
-

Cerfixfaktoren:

- (0)
0 = nicht durchgeführt 2 = nicht zeitgerecht positiv
1 = zeitgerecht positiv 3 = nicht ausgebildet
-

Geschlechtschromatin (Barr).

- (2)
0 = entfällt 3 = positiv (über 25 %)
1 = negativ (unter 5 %) 4 = sonstiges
2 = positiv (5 - 24 %)
-

Chromosomenanalyse:

- | | | |
|------------------------|-------|--------------------|
| 0 = nicht durchgeführt | (4) | 3 = Mosaik |
| 1 = rein weiblich | | 4 = Turner-Syndrom |
| 2 = rein männlich | | 5 = sonstiges |
-

Genitaltastbefund GTB :

(2)

(genaue Diagnose)

Uterus hypoplastisch

vaginal x rektal 0

virgo 0

- | | |
|--------------------------------|--|
| 0 = altersgemäß unauffällig | 5 = mehreres von 1 - 6 |
| 1 = Uteruslageanomalie | 6 = Ovardysgenese |
| 2 = Uterusgrößenanomalie | 7 = Ovaragenese |
| 3 = Ovarveränderung einseitig | 8 = Hemmungsmissbildung d.
Müller'schen Gänge |
| 4 = Ovarveränderung beidseitig | 9 = sonstiges |
-

Therapie (hormonell):

(3)

- | | |
|--|---------------------------------|
| 0 = keine | 5 = gonadotrope Substanz (FSH) |
| 1 = Östrogene | 6 = gonadotrope Substanzen (LH) |
| 2 = Gestagene | 7 = Antiandrogene |
| 3 = Östrogene u. Gestagene | 8 = Corticosteroide |
| 4 = Orale ovulationsauslösende
Substanzen | 9 = sonstige Hormone |
-

Diagnostische Maßnahmen

Laparaskopie:

(0) (genaue Diagnose)

0 = nicht durchgeführt

1 = normaler Genitalzyklus

2 = Anomalie von Tube, Uterus
Vagina

3 = Zystische Ovarien

4 = Hypoplast. u. dysplast. Ovarien

5 = Stein-Leventhal-Ovarien

6 = Endometriose

Progesterontest:

(1)

Präp. u. Dosis

0 = nicht durchgeführt

1 = positiv

----- Progylut -----

2 = negativ

Östrogentest:

(0)

Präp. u. Dosis

0 = nicht durchgeführt

1 = positiv

2 = negativ

Clomiphentest:

(0)

Dosis

0 = nicht durchgeführt

1 = Menstruation

2 = Ovulation

3 = Gravidität

Gonadotropintest:

(0)

Präp. u. Dosis

0 = nicht durchgeführt

1 = Menstruation

2 = Ovulation

3 = Gravidität

Dexamethasontest:

(0)

Präp. u. Dosis

0 = nicht durchgeführt

1 = deutliche Verminderung d.
17-Keto-Steroide

3 = keine Verminderung d.
17-Keto-Steroide

2 = geringe Verminderung d.
17-Keto-Steroide

4 = sonstiges

17-Keto-Steroide:

(3)

3,9 mg/24 Std.

0 = nicht durchgeführt

1 = normal

2 = erhöht

3 = erniedrigt

17-Hydroxycorticosteroide:

(0)

.....mg/24 Std.

0 = nicht durchgeführt

1 = normal

2 = erhöht

3 = erniedrigt

Gonadotropine:

(2)

HMG 24

1) Gesamtgonadotropine

0 = nicht durchgeführt

a)⁹⁷ IE/48 Std.

1 = normal

b) IE/48 Std.

2 = erhöht

c) IE/48 Std.

3 = erniedrigt

2) Urin-FSH

(0)

0 = nicht durchgeführt

a) IU/12 Std.

1 = normal

b) IU/12 Std.

2 = erhöht

c) IU/12 Std.

3 = erniedrigt

3) Urin-LH:

(0)

0 = nicht durchgeführt

a) IU/12 Std.

1 = normal

b) IU/12 Std.

2 = erhöht

c) IU/12 Std.

3 = erniedrigt

4) Serum-FSH

(0)

0 = nicht durchgeführt

a) mIU/ml

1 = normal

b) mIU/ml

2 = erhöht

c) mIU/ml

3 = erniedrigt

5) Serum - LH:

(0)

0 = nicht durchgeführt

a) mIU/ml

1 = normal

b) mIU/ml

2 = erhöht

c) mIU/ml

3 = erniedrigt

III. ERGEBNISSE

1. Statistische Qualitätskontrolle der Gonadotropinbestimmung

a) Laborverfahren der I. Univ. Frauenklinik München

Eine Kontrolle der Präzision von TGA-Bestimmungen nach den üblichen Verfahren der klinisch-chemischen Qualitätskontrolle ist nicht möglich, da kein hinreichend großer Pool eines Kontrollurins zur Verfügung steht.

Mit Hilfe von Standardpräparationen (z. B. Humegon, Pergonal) ist es möglich, die Präzision des Tierversuches von Tag zu Tag zu bestimmen (Tab. 5 und Abb. 6).

In diese Werte gehen jedoch nicht ein die Fehler, die bei der Urinextraktion gemacht werden. Die Zuverlässigkeit der Gesamtbestimmung ist also geringer als die in Tab. 5 aufgeführt.

Zur Berechnung des Anstiegs der Dosis-Wirkungsgeraden wird die "maximale Uterusgewicht-Differenz $S_2 - S_1$ " herangezogen (s. S. 13), die in den meisten Testserien mit den Dosen 1,0 und 0,5 E des Standards erzielt wurde; nur in den Serien F, P, R, und X mit den Dosen 0,5 und 0,25 E.

Die Präzision der Maus-Uterus-Test Ergebnisse nach Gaben von Urinextrakten mit unbekanntem Gonadotropingehalt ist in Tab. 6 dargestellt.

Datum	Dosis:	0,00 E(d)	0,25 E(d)	0,5 E(d)	1,0 E(d)	Wirkung tan α
Erkennungs- buchstabe						
28.01.71	A	- - x	12,5 (1,4)	23,0 (2,9)	45,3 (2,9)	74,5
05.02.	B	6,5 (0,9)	12,1 (3,8)	23,9 (0,6)	47,0 (0,5)	80,4
12.02.	C	6,5 (0,3)	14,4 (1,6)	24,1 (3,4)	47,4 (1,9)	77,7
12.02.	/	- - x	36,1 (8,9)	54,4 (5,0)	65,4 (5,0)	- xx
19.03.	D	9,8 (0,8)	15,2 (5,0)	33,2 (1,0)	59,8 (4,8)	88,7
24.03.	E	- - x	14,6 (0,4)	33,4 (4,7)	60,5 (7,8)	90,4
07.05.	F	6,8 (1,0)	15,2 (5,7)	39,7 (0,0)	59,5 (1,9)	81,8
14.05.	G	5,8 (0,6)	17,0 (1,6)	32,6 (2,4)	52,0 (0,5)	64,8
22.10.	H	7,1 (0,6)	12,7 (4,0)	29,1 (3,3)	47,5 (2,0)	61,5
29.10.	I	- - x	15,5 (3,0)	26,9 (5,0)	48,1 (0,1)	70,7
12.11.	K	- - x	10,8 (3,2)	29,0 (1,6)	47,2 (0,0)	60,5
14.04.72	L	7,0 (0,3)	10,6 (0,0)	19,1 (5,0)	32,4 (3,6)	44,3
21.04.	M	5,9 (0,4)	9,1 (1,8)	23,5 (1,0)	41,0 (5,0)	58,2
28.04.	N	7,8 (1,0)	13,9 (5,0)	30,6 (0,7)	55,0 (0,7)	81,5
19.05.	O	10,3 (1,1)	15,0 (4,6)	31,4 (6,0)	48,8 (6,0)	57,0
16.06.	P	8,7 (0,7)	12,5 (1,2)	35,5 (1,2)	54,7 (0,8)	76,7
21.07.	R	10,3 (0,5)	13,0 (2,0)	39,0 (4,0)	55,7 (0,7)	86,7
28.07.	S	10,4 (1,0)	16,7 (2,5)	36,0 (3,8)	49,3 (0,6)	64,2
28.07.	/	- - x	23,0 (9,0)	32,8 (2,4)	51,5 (5,0)	- xx
29.09.	T	5,4 (0,6)	11,7 (0,3)	26,5 (2,0)	50,0 (3,1)	78,5
06.10.	U	8,4 (0,8)	13,5 (1,7)	22,5 (4,4)	44,7 (1,3)	74,0
16.11.	V	10,5 (0,8)	12,7 (1,0)	19,5 (7,0)	54,5 (3,0)	113,2
30.11.	W	11,1 (1,1)	22,9 (1,3)	37,7 (2,6)	72,0 (2,0)	115,0
25.01.73	X	10,6 (0,8)	12,3 (0,5)	42,5 (2,1)	59,0 (4,2)	101,0
$\bar{X}$		8,3	15,1	31,1	52,0	77,3
$S_T (S_S)$		2,0 (0,7)	5,6 (2,4)	8,2 (2,5)	8,3 (2,4)	17,6
VK		24 % (8,4%)	37% (14,8%)	26% (8,0%)	16% (4,6%)	22,8 %
			(0,03)	(0,03)	(0,03)	

Tab. 5 Maus-Uterus Test. Intra- und interserielle Präzision der Uterus-

wachstum-Bestimmung nach Gabe des Gonadotropin-Standards (Humegon)

Uterusgewichte in Milligramm. Es wurden im allgemeinen die Mittelwerte von Doppelbestimmungen angegeben, nur bei den Ausgangswerten (0,00E 1. IRP) die Mittelwerte von Vierfachbestimmungen.

In Klammern: Differenzen der Einzelwerte der Doppelbestimmungen und die daraus berechnete Präzision in der Serie.

x = Ergebnis nicht auffindbar

xx = Ergebnis nicht auswertbar (= neue Ampulle Humegon)

$S_S = \sqrt{\frac{\sum d^2}{2n}}$: Formel zur Berechnung der Präzision in der Serie (intra-serielle P.)
d = Differenz der Doppelbestimmung

$S_T = \sqrt{\frac{(\sum x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$: Formel zur Berechnung der Präzision von Tag zu Tag (inter-serielle P.)

$\lambda = \frac{S_S}{\tan \alpha}$: Präzisionsindex nach GADDUM

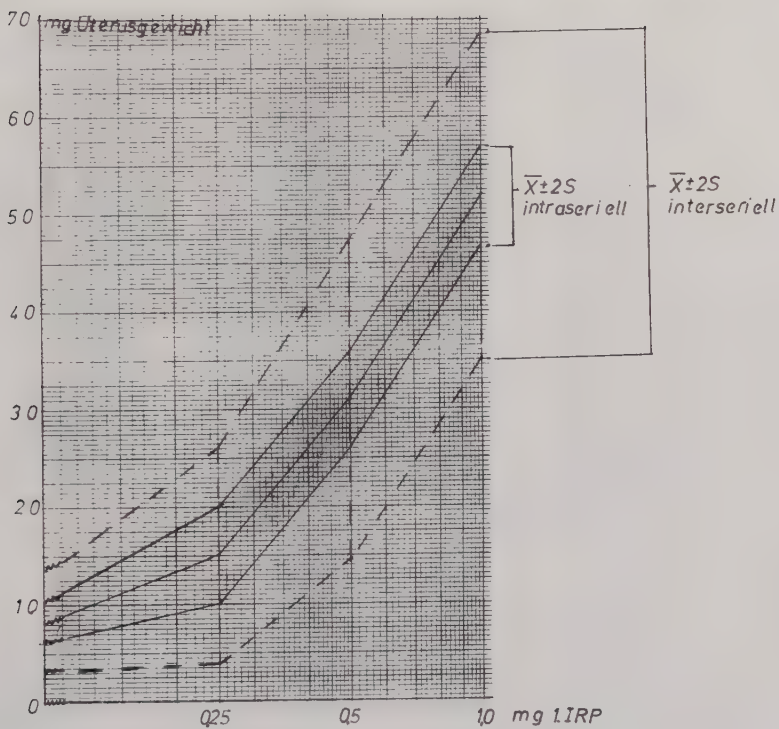


Abb. 6 Dosis-Wirkungsgerade des Maus-Uterus-Test nach Gabe von Gonadotropin-Standard.
Mittelwerte $\pm$ 2 Standardabweichungen aus 22 Bestimmungsserien (s. Tab. 5)

Uterusgewichtsgruppe	5,1 - 10,0 mg		10,1 - 20,0 mg		40,1 - 50,0 mg		50,1 - 60,0 mg	
	mg	d	mg	d	mg	d	mg	d
	8,40	(1,0)	10,50	(1,0)	45,50	(4,0)	53,90	(5,2)
	9,10	(0,9)	11,60	(0,1)	48,70	(2,3)	59,50	(1,9)
	10,00	(0,2)	13,30	(2,4)	49,60	(1,8)	52,90	(2,8)
	7,70	(0,4)	10,30	(0,7)	45,00	(3,0)	51,50	(6,1)
	8,30	(0,4)	12,50	(1,7)	49,40	(3,9)	56,20	(1,4)
	8,30	(1,1)	14,00	(3,0)	50,00	(0,5)	55,20	(2,2)
	8,00	(0,2)	11,10	(2,7)	48,40	(1,4)	56,00	(0,2)
	7,90	(0,9)	16,90	(1,2)	43,60	(2,3)	54,20	(1,2)
	7,90	(0,0)	14,40	(2,1)	47,30	(0,8)	59,90	(1,8)
	8,70	(1,3)	14,50	(4,0)	43,90	(2,3)	50,50	(1,4)
	9,00	(0,9)	20,00	(3,1)	47,10	(3,2)	50,30	(2,6)
	8,90	(0,9)	14,50	(0,5)	42,00	(0,9)	52,60	(3,3)
	8,20	(0,7)	11,80	(1,4)	50,00	(0,9)	57,30	(2,2)
	9,70	(1,7)	16,10	(0,4)	49,70	(3,4)	52,90	(3,7)
	8,60	(1,5)	15,30	(3,4)	43,00	(6,0)	57,70	(2,9)
	8,00	(1,0)	11,80	(1,4)	43,70	(2,2)	57,80	(2,6)
	9,10	(0,8)	16,10	(0,4)	46,70	(7,2)	58,90	(4,8)
	9,70	(0,4)	18,60	(0,2)	43,90	(1,6)	50,30	(1,0)
	9,40	(0,5)	10,60	(1,7)	44,00	(2,6)	50,70	(2,6)
	9,00	(2,0)	12,60	(0,0)	46,00	(5,0)	54,50	(3,0)
X	8,7		13,83		46,38		54,64	
S	0,48		1,93		2,9		3,0	
VK	7,9 %		9,9 %		6,25 %		5,5 %	

Tab. 6 Maus-Uterus Test. Intraserielle Präzision der Uteruswachstum-Bestimmung nach Gabe der Urinproben-Extrakte. Als Stichproben wurden aus den Testserien T, U, V u. W je 20 Ergebnisse der vier Uterusgewichtsgruppen zusammengestellt. Es wurden die Mittelwerte von Doppelbestimmungen in Milligramm Uterusgewicht angegeben. In Klammern: Differenzen der Einzelwerte.

383 Testprotokolle der Gonadotropinbestimmung wurden an das Labor für klinische Chemie in Erlangen gegeben und dort in der elektroschen Datenverarbeitung ausgewertet. Im folgenden ist als Beispiel die Auswertung eines Testprotokolles dargestellt.

Anmerkungen: F- bzw. T-Wert müssen kleiner als der Tafelwert sein, anderenfalls muß die Hypothese verworfen werden, und die nachfolgenden Ergebnisse sind falsch.
Obere bzw. untere Grenze wurden mit $T = 2$ berechnet
... bedeutet, Wert konnte wegen mangelnder Punkte nicht bestimmt werden.
* bedeutet, Ergebnisse nicht verwertbar, da T-Wert zu groß

In Tab. 7 sind die Erlanger Ergebnisse der Prüfung der Standardkurven zusammengefaßt. Als mittlere Steigung wurde der Wert $26,9 \pm 4,4$ errechnet. Bildet man für jede Standardkurve den Quotienten der in München und Erlangen errechneten Steigungen, so wird als Mittelwert der Steigungsquotienten $2,87 \pm 0,44$ erhalten. Die Linearität der Dosis-Wirkungs-Kurven wurde nach der F-Verteilung für $P = 0,05$ geprüft. Da für die Standardkurven $1/3$ Freiheitsgrade vorliegen, ist die obere Signifikanzschränke mit $F = 10,13$ anzunehmen.

Serie	Steigung	LinPrGröße
A	23,66	11,9
B	25,21	14,458
C	23,768	20,011
D	32,176	2,431
E	33,254	1,745
F	32,172	2,431
G	25,83	3,725
H	25,103	0,434
J	23,55	4,590
K	26,257	0,117
L	15,725	1,127
M	23,011	0,902
N	29,683	4,107
O	24,382	0,091
P	30,44	8,804
R	30,765	8,782
S	23,48	2,837
T	27,59	9,638
U	22,50	14,072
V	30,152	26,511
W	29,606	64,578
X	33,72	18,101

Tab. 7 Standardkurven der TGA-Bestimmungen
Zusammenfassung der Prüfungsergebnisse

Im EDV Testverfahren wurde u. a. die Hypothese geprüft, daß die Dosis-Wirkungs-
kurven von Probe und Standard parallel verlaufen (t-Test, Irrtumswahrscheinlichkeit 0,05).
Die folgende Tabelle (Tab. 8) ist eine stichprobenartige Auswahl der Prüfungsergebnisse.

Testung Nr.	Freiheits- grad	Tafelwert (0,05)	Parallelitäts- prüfgröße T	Parallelität + / -	Uterusgew. Anstiege	TGA
1	6	2,447	0,606	+	15,8 33,2	50
2	6	2,447	1,106	+	15,2 30,8	45
3	8	2,306	0,386	+	9,5 33,5 49,4	97
4	8	2,306	9,815	-	8,2 10,6 14,5	29,4
5	6	2,447	0,687	+	9,4 30,6	91
6	6	2,447	2,147	+	20,4 33,6	3,9
7	8	2,306	11,880	-	6,0 8,1 10,1	2
8	6	2,447	2,892	-	9,7 21,2	2,1
9	6	2,447	0,926	+	9,7 26,3	10,9
10	6	2,447	2,030	+	7,8 21,5	3,8
11	6	2,447	1,596	+	27,7 42,5	17,8
12	8	2,306	1,311	+	11,0 11,0 37,5	3,4
13	6	2,447	3,7	-	8,3 17,0	2
14	8	2,306	12,5	-	8 8,6 9,8	2
15	6	2,447	2,241	+	10,1 23,3	4,4
16	6	2,447	0,143		20,8 39,5	19,4
17	8	2,306	9,920	-	44,3 45,1 46,8	31,8
18	8	2,306	0,206	+	9 18 46	8,4
19	8	2,306	12,084	-	6,2 8,6 9,0	2

Tab. 8 Überprüfung der Parallelitäten von Anstieg bei Probe und Standard der
Testserie vom 28.9.72

Von solchen Proben, deren Gonadotropin Aktivität unterhalb oder oberhalb des Bereiches liegt, der durch die steigende Dosis-Wirkungskurve (Abb. 4) charakterisiert ist, kann keine Parallelität ihrer Dosis-Wirkungskurven mit dem ansteigenden Teil der Standard-Dosis-Wirkungskurve erwartet werden. In den Tabellen 9 und 10 sind diese Proben aufgeführt.

Der Bereich der Unterdosierung war eindeutig zu definieren: alle Proben, deren TGA unter 2 mg Äq. l. IRP lagen, wurden in Tab. 9 aufgeführt. Die Charakterisierung des Bereiches der Überdosierung ist dagegen problematisch. In Tab. 10 sind die Proben aufgeführt, deren Aktivitäten im Primärtest (Gaben von 1/5, 1/10, 1/20 und 1/40 der Tagesausscheidung) nach Ansicht des Laboratoriums über dem ansteigenden Dosis-Wirkungsbereich lagen. Nicht alle Zuordnungen waren zwingend durch die Ergebnisse vorgeschrieben. Wie in Tab. 11 gezeigt wird, kann von einem Teil der in Tab. 10 aufgeführten Proben mit Hilfe der "maximalen Differenzen" (s. S. 13) eine steigende Dosis-Wirkungskurve konstruiert werden. Die daraus im Rahmen der vorliegenden Arbeit errechneten Gonadotropin-Aktivitäten sind den Ergebnissen gegenübergestellt, die als Resultate der Sekundärtestung (Gaben von 1/80, 1/160, 1/320 der Tagesausscheidung) der Klinik als Laborbefunde übermittelt worden sind.

Kennbuch- stabe der Testserie	Labor- Jahres-Nr. der Probe	Häufigkeit
A		0 von 6
B	19, 21	2 von 11
C	9, 10, 12, 28, 31	5 von 20
D	37	1 von 6
E		0 von 15
F	65, 58, 59	3 von 24
G	67, 68	2 von 10
H	86, 87, 88, 89	4 von 14
J	94, 97	2 von 14
K	105, 107, 115, 116, 119, 120	6 von 22
L	128, 136	2 von 21
M	10, 14, 16	3 von 21
N	19, 22, 23, 24	4 von 20
O	36, 40, 42, 44, 47	5 von 21
P	51, 61, 65	3 von 24
R	72, 81	2 von 21
S	88, 96, 98	3 von 18
T	101, 108, 109, 114	4 von 19
U	117, 119, 121, 123, 125, 128, 129, 130, 131, 134	10 von 20
V	135, 139, 145, 146, 148, 149, 150, 151, 153	9 von 20
W	155, 156, 159, 163	4 von 14
X	2, 3, 5, 6, 8, 19	6 von 22

80 von 383

Tab. 9 Maus-Uterus-Tests ohne Parallelität der Wirkungsgeraden von Standard und Probe infolge zu geringer Gonadotropin-Aktivität der Proben (Laborbefunde: "TGA < 2")

In der Tabelle sind die Kenn-Buchstaben der Test-Serien, die Labor-Jahresnummern der Proben und die Häufigkeit des Ergebnisses "TGA < 2" aufgeführt.

Kennbuch- stabe der Testserie	Labor- Jahres-Nr. der Probe	Häufigkeit
A	6	1 von 6
B	15, 16	2 von 11
C	26, 27, 30, 32	4 von 20
D	35	1 von 6
E	41, 42, 47, 49, 50, 51, 53, 54	8 von 15
F	58, 59	2 von 24
G		0 von 10
H	72, 78	2 von 14
J	93, 95, 99, 102	4 von 14
K	113	1 von 22
L	127, 131, 132, 134, 135, 1	6 von 21
M	6, 12	2 von 21
N	20, 26, 27, 30, 31, 33	6 von 20
O	37, 38, 41, 48, 50	5 von 21
P	52, 60, 62, 64, 68, 71	6 von 24
R	68, 77, 80, 86	4 von 21
S	90, 91, 93, 94, 95	5 von 18
T	112	1 von 19
U	126, 133	2 von 20
V	136, 137, 140	3 von 20
W	160, 162, 164	3 von 14
X	160, 162, 11	3 von 22

71 von 383

Tab. 10 Maus-Uterus Test ohne Parallelität der Dosis-Wirkungsgeraden von Standard und Probe infolge zu hoher Gonadotropin-Aktivität der Proben (Laborbefunde: "Nachtstestung erforderlich")

In der Tabelle sind die Kenn-Buchstaben der Testserien, die Labor-Jahresnummern der Proben und die Häufigkeit des Ergebnisses:

"Nachtstestung mit geringerer Dosis erforderlich" aufgeführt.

(Die Proben J 99 und J 102 sind auch in Tab. 12 aufgeführt).

Dosis Probe		1/5	1/10	1/20	1/40	Steigung: Probe	Total-Gonadotropin- Aktivität (1. IRP)
		1/80	1/160	1/320	1/640	Standard	
6	A	63	50	43	34	43/74	12
	B	26	13	10		43/80	44
15	B	25	35	60	44	55/80	35
	C	42	24	22	13	59/77	73
27	C	54	53	43	40	35/77	27
	F	25	11	10		45/88	30
30	C	42	41	34	29	23/77	11
	F	39	38	22	13	54/82	88
32	C	44	37	34	29	25/78	6
	F	33	29	14		50/82	64x
47	E	54	56	54	31	43/90	20
	F	23	15	11		76/82	15x
54	E	40	47	60	40	66/90	22
	F	23	13	9		56/82	23x
58	F	11	12	15	30	72/-	-
	G	8	8	7		72/65	18x
59	F	47	37	30	34	33/82	4x
	G	40	34	33	16	59/65	164
72	H	55	45	33	27	40/61	10
	L	25	7	7		59/44	52
99	J	52	47	39	30	33/70	17x
	L	24	20	8		41/44	84
102	J	45	42	33	23	32/70	13x
	L	24	23	11		41/44	98
132	L	21	22	35	29	53/44	27
	M	29	42	23	8	49/58	157
134	L	36	33	28	20	27/44	21
	M	10	8	7		33/58	17x
135	L	39	37	29	25	27/44	16
	M	34	7	6		89/58	56x
1	L	32	33	35	29	21/44	32
	M	15	15	7		47/58	25x
20	N	38	52	48	34	41/82	22
	O	26	22	10		40/57	50
26	N	62	72	64	37	88/82	25
	O	16	10	8		70/57	24x
30	N	44	52	48	31	57/82	18
	O	30	12	10		59/57	36
60	P	43	36	32	24	28/77	12x
	R	60	67	34	20	109/88	195
62	P	39	51	56	40	54/77	23
	R	72	50	28	13	73/86	116

Dosis Probe		1/5	1/10	1/20	1/40	Steigung: Probe	Total-Gonadotropin- Aktivität (1. IRP)
		1/80	1/160	1/320	1/640	Standard	
68	R	62	72	56		52/87	285
	S	56	36	20		68/64	642
77	R	50	60	43	28	53/86	12
	S	24	13	9		50/64	14
94	S	45	50	58	40	58/64	23
	T	14	11	8		85/78	29*
137	V	62	44	35	30	61/113	8
	W	14	12	9		54/115	16*
140	V	66	62	28	26	113/113	12
	W	35	15	12		44/115	36

Tab. 11 Ergebnisse der Primär- und Sekundärtestung ausgewählter Proben mit Laborbefund "Nachtestung erforderlich". Jede Doppelzeile ist durch die Labor-Jahresnummer der Probe und den Kennbuchstaben der Testserie gekennzeichnet. Sie enthält in der oberen Zeile die Maus-Uterus-Gewichtsangaben (mg) der Primärtestung, den Quotienten der Steigungen von Probe und Standard sowie die für die vorliegende Arbeit errechnete Gonadotropinaktivität. In der unteren Zeile sind die Maus-Uterusgewichte der Sekundärtestung aufgeführt, der Quotient der Steigung von Probe und Standard und der tatsächlich der Klinik übermittelte Laborbefund.

Zur Berechnung der Anstiege wurden die Differenzen von Uterusgewichten herangezogen, die durch ein Kästchen (diese Arbeit) oder durch Kreise (Laborbefund) hervorgehoben sind.

Bei Probe Nr. 68 sind die Dosisangaben mit $\frac{1}{16}$ zu multiplizieren.

*) Keine Parallelität im Erlanger Test und/oder Ergebnis unbrauchbar, da maximale Differenz aus Uterusgewichten von zwei verschiedenen Testserien gebildet worden ist.

Kennbuchstabe der Testserie	Labor-Jahres-Nr. der Probe	Quotient der Steigung von Probe u. Standard	Total-Gonadotropin- Aktivität (1. IRP)	Häufigkeit
A				0 von 6
B				0 von 11
C				2 von 20
	C 23	0,27	5	
	C 24	0,23	4	
D				1 von 6
	D 39	0,37	4	
E				2 von 15
	E 43	0,23	7	
	E 44	0,50	18	
F				13 von 24
	F 26	1,46	29	
	F 32	0,62	128	
	F 41	0,65	153	
	F 47	- , -	31	
	F 49	0,61	194	
	F 50	- , -	54	
	F 53	1,52	68	
	F 54	- , -	47	
	F 56	0,32	3	
	F 57	0,40	14	
	F 62	0,46	4	
	F 63	0,52	8	
	F 66	0,60	4	
G				1 von 10
	G 58	- , -	18	
H				2 von 14
	H 81	0,35	2	
	H 84	0,52	3	
J				2 von 14
	J 99	0,46	17	
	J 102	0,45	13	
K				3 von 22
	K 106	0,61	3	
	K 114	1,72	4	
	K 121	0,49	3	
L				2 von 21
	L 2	1,36	8	
	L 93	- , -	36	
M				4 von 21
	M 1	- , -	28	
	M 127	1,55	133	
	M 134	0,59	17	
	M 135	1,55	57	

Kennbuchstabe der Testserie	Labor-Jahres-Nr. der Probe	Quotient der Steigung von Probe u. Standard	Total-Gonadotropin- Aktivität (1. IRP)	Häufigkeit
N				4 von 20
	N 6	1,37	111	
	N 17	1,38	7	
	N 18	0,25	2	
	N 28	0,50	2	
O				2 von 21
	O 26	- , -	24	
	O 39	1,77	11	
P				4 von 24
	P 48	0,71	245	
	P 53	0,56	10	
	P 60	0,37	12	
	P 67	1,10	12	
R				3 von 21
	R 52	1,36	183	
	R 76	1,28	10	
	R 83	1,30	24	
S				2 von 18
	S 86	1,56	182	
	S 116	0,53	25	
T				3 von 19
	T 94	- , -	29	
	T 102	0,49	2	
	T 103	0,67	11	
U				1 von 20
	U 112	- , -	32	
V				0 von 20
W				1 von 14
	W 137	0,48	16	
X				3 von 22
	X 1	0,36	3	
	X 13	0,27	6	
	X 14	1,31	23	

55 von 383

Tab. 12 Maus-Uterus-Tests ohne Parallelität der Dosis-Wirkungsgeraden von Standard und Probe infolge anderer als den in Tab. 9 und 10 aufgeführten Gründen. In der Tabelle sind die Kenn-Buchstaben der Testserien, die Labor-Jahresnummern der Proben sowie deren Steigungsquotient und Gonadotropin-Aktivität aufgeführt. Außerdem wurde die Häufigkeit des Ergebnisses "fehlende Parallelität infolge anderer als den in Tab. 9 und 10 aufgeführten Gründen" angegeben.
- , - keine Steigung angegeben, da zur Berechnung der Gonadotropin-Aktivität die "maximalen Differenzen" aus Uterusgewichten von zwei verschiedenen Testserien gebildet worden sind.

2. Klinische Qualitätskontrolle der Gonadotropinbestimmungen

a. Tabellarische Aufschlüsselung des Patientengutes

Von den Patientinnen, die im Beobachtungszeitraum im Rahmen der Hormonsprechstunde der I. Univ. Frauenklinik betreut wurden, sind sehr unterschiedliche Gonadotropin-Aktivitäten ausgeschieden worden. In Tabelle 13 ist die Häufigkeitsverteilung für bestimmte Aktivitäts-Klassen dargestellt; Tabelle 14 zeigt das Patientengut - unterteilt in primäre und sekundäre Amenorrhöen - in den Gruppen aufgeführt, wie sie hinsichtlich der therapeutischen Konsequenzen von Bedeutung sind.

Gonadotropin-Aktivität	< 2	2,0-5	5,1-10	10,1-20	20,1-40	40,1-60	60,1-100	> 100
Häufigkeit	24%	17%	22%	13%	6%	5%	4%	9%

Tab. 13 Häufigkeitsverteilung der Gonadotropinausscheidung

I	<u>Primäre Amenorrhoe</u> (24 Patientinnen)	
hypo-normogonadotrope Werte:	≤ 50 IE I.IRP bei 24 Bestimmungen	} 36
hypergonadotrope Werte:	> 50 IE I.IRP bei 12 Bestimmungen	
II	<u>Sekundäre Amenorrhoe</u> (187 Patientinnen)	
hypo-normogonadotrope Werte:	≤ 50 IE I.IRP bei 212 Bestimmungen	} 245
hypergonadotrope Werte:	> 50 IE I.IRP bei 33 Bestimmungen	

Tab. 14 Verteilung des Patientengutes auf therapeutisch unterschiedliche Gruppen

b. Tabellarische Darstellung der Zuverlässigkeit der Gonadotropinbestimmung
nach klinischen Kriterien

	Anzahl der Fälle	Anzahl der Bestimmungen	
		hypo-normog. Werte	hypergon. Werte
Oligo-sek. Amenorrhoeen mit hypo-normogonadotropen Werten	64	77	/
Sek. Amenorrhoeen mit hypergonadotropen Werten	10	/	15
Oligo-sek. Amenorrhoeen mit hypo-normogonadotropen und hypergonadotropen Werten	10	11	10
Sek. Amenorrhoeen im Zusammenhang mit mechan. Gehirntrauma	3	1	2
Pubertas praecox	1	1	/
nicht auswertbare Fälle infolge mangelhafter Unterlagen	20	22	6
	108	112	33

Tab. 15 TGA-Ausscheidung von Patientinnen, bei denen die Diagnostik
bzw. Abklärung der Symptome nicht oder noch nicht abgeschlossen
ist oder nicht abgeschlossen werden konnte.

Patient	Probe	klinischer Befund	TGA IEI,IRP	Übereinstimmung von klin. Befund u. TGA-Wert
1	ST 93	Prim. Amenorrhoe bei Turner-Syndrom	97	+
2	S 89	" "	12	-
3	F 66	" "	4	-
4	ST 90, X 24, § ,	" bei Turner Mosaik	50; 75; 43;	+++
5	O 36	" "	<2	-
6	P 52	" bei männl. Karyogramm 46 xy	183	+
7	M 80	" Gonadendysgenese	138	+
8	RS 86	" "	182	+
9	HL 72	" "	52	+
0	T 111, W 158 ,	" "	19; 12;	--
1	K 104, § ,	" "	7; 153;	- +
2	J 94	" bei Kranyopharyngeom	<2	+
3	§, BC 15,	" Zentral-hypophysär	<2; 73	+ -
	K 105, § ,	bedingte Ovarial-Insuff.	<2; <2	++
4	§, O 40 ,	" "	<2; <2	++
5	S 98	" "	<2	+
6	K 126	" "	5	+
7	A 3	" "	4	+

Tab. 16 TGA-Ausscheidung bei prim. amenorrhoeischen Patientinnen mit gesicherten Diagnosen
(§ = TGA-Bestimmungen, die zeitlich vor oder nach den ausgewählten Testserien vorgenommen wurden)

Patient	Probe	klinischer Befund	TGA IE I. IRP	Übereinstimmung von klin. Befund u. TGA-Wert
18	§, §, C 33,	Sek. Amenorrhoe bei Stein Leventhal-Syndrom	20; 21; 4;	+++
19	P 69	" "	19	+
20	A 4	" "	12	+
21	G 75	" "	6	+
22	M 4	" "	5	+
23	J 92	" bei hypothyreoter Struma	4	+
24	T 110	" bei Anorexia Nervosa	4	+
25	N 28	" "	<2	+
26	H 86	" "	<2	+
27	C 31	" "	<2	+
28	C 34, R 81,	" "	3; <2;	++
29	O 42, O 44,	" "	<2; <2;	++
30	G 68	" "	<2	+
31	B 19	" "	<2	+
32	N 22	" "	<2	+
33	§, F 62,	" bei zeitlichem Zusammenhang mit psychischen Konfliktsituationen	4; 3;	++
34	K 124	" "	7	+
35	O 39	" bei psychischen Konfliktsituationen	13	+
36	X 4	" bei schweren Depressionen	6	+
37	F 57	" bei uteriner Genese	14	+
38	X 25	" bei Forbes-Albright-Syndrom	8	+
39	C 24, K 117, §	" "	4; 10; 32;	+++
40	LM 134	" bei Chiari-Frommel-Syndrom	17	+
41	H 79	" "	4	+
42	§, §, X 27,	" bei Pseudoparathyreoidismus, Stammfettsucht u. hypoplast. innerer Genitale	3; 23; 26;	+++

Patient	Probe	klinischer Befund	TGA IE I, IRP	Übereinstimmung von klin. Befund u. TGA-Wert
43	C 11	Sek. Amenorrhoe post partum	6	+
44	M 15	" "	6	+
45	K 119, L 130,	" "	<2; 11,	++
46	X 13	" nach Abort	6	+
47	X 16	" nach Absetzen von Ov.-Hemmern	12	+
48	E 45, § ,	" "	<2; 4,	++
49	G 74	" "	12	+
50	P 57	" "	11	+
51	P 55	" "	7	+
52	K 123	" "	7	+
53	R 78	" "	6	+
54	G 71	" "	6	+
55	S 92	" "	3	+
56	U 128	" "	<2	+
57	V 145	" "	<2	+
58	H 87	" "	<2	+
59	T 108	" "	<2	+
60	J 97	" "	<2	+

Tab. 17 TGA-Ausscheidung bei sek. amenorrhoeischen Patientinnen mit gesicherten Diagnosen

Patient	Probe	klinischer Befund	TGA IE I. IRP	Übereinstimmung von klin. Befund u. TGA-Wert
61	P 53	Sek. Amenorrhoe; Menstruation nach Clomiphen-Therapie	7	+
62	U 119	" "	<2	+
63	E 44	" "	18	+
64	W 159	" "	<2	+
65	C 12	" "	<2	+
66	P 65	" "	<2	+
67	V 151	" "	<2	+
68	VW 137	" "	16	+
69	H 84	" "	3	+
70	U 127	" "	10	+
71	ST 94	" "	30	+
72	U 133	" "	6	+
73	X 17	" "	11	+
74	U 124	" "	7	+
75	X 9	" "	23	+
76	B 17	" "	6	+
77	N 32	" "	5	+
78	K 116, M 5,	" "	<2; 5,	++
79	O 47	" "	<2	+
80	K 118	" "	8	+
81	H 85, M 3,	" "	17; 10,	++
82	S 87	" "	11	+

Patient	Probe	klinischer Befund	TGA IE I, IRP	Übereinstimmung von klin. Befund u. TGA-Wert
		Sek. Amenorrhoe;		
83	W 156, X 18,	Ovulation nach Clomiphen Therapie	2; 14	++
84	S, S, F 65,	" "	43 32 2	+++
85	L 133	" "	13	+
86	J 83, K 111,	" "	7 3	++
87	E 52, S,	" "	5 2	++
88	M 7	" "	16	+
89	S, S 88,	" "	3 2	++
90	P 51	" "	2	+
91	N 24	" "	2	+
92	P 61	" "	2	+
93	V 149	" "	2	+
94	G 67	" "	2	+
95	V 148	" "	2	+
96	NO 27	" "	67	-
		Sek. Amenorrhoe;		
97	BC 16	Gravidität nach Clomiphen-Therapie	64	-
98	FG 59, J 98,	" "	165 8	- +
		Sek. Amenorrhoe;		
99	S, V 135,	Gravidität nach Humegon-Therapie	6 2	++
100	G 70	" "	4	+
101	M 14	" "	2	+
102	U 134, S,	" "	2 2	++
103	S, S, B 22	" "	3 21 21	+++

Tab. 18 TGA-Ausscheidungen bei sek. amenorrhoeischen Patientinnen mit gesicherten Diagnosen nach therapeutischen Maßnahmen

IV. DISKUSSION

1. Statistische Qualitätskontrolle

Die statistische Qualitätskontrolle der biologischen Gonadotropinbestimmung (Tab. 5) ergab eine gute Präzision der Tests innerhalb einer Serie. Der Präzisionsindex Δ nach Gaddum lag bei 0,03. Die niedrige intraserielle Streuung der Wirkungen sowohl der Standards, als auch der Proben (Tab. 5, Tab. 6) weist darauf hin, daß von einer Erhöhung der Testtier-Zahl pro Dosis keine wesentliche Verbesserung der Präzision zu erwarten ist. Die interserielle Präzision war weniger befriedigend, der Variationskoeffizient lag in Abhängigkeit von der Dosis bei 10 - 40 % (Tab. 5, Abb. 6). Die starke interserielle Streuung kann als weiterer Hinweis dafür gewertet werden, daß es unzulässig ist, sich direkt am Uterusgewicht der Testtiere zu orientieren, ohne die Wirkung von Standardpräparaten zu prüfen und die Wirkung der Proben zu vergleichen.

Die Linearität der Dosiswirkungskurven der Standardpräparate, die in der EDV-Anlage Erlangen geprüft worden ist, war in 7 von 22 Serien nicht zu sichern (Tab. 7). Durch diesen Befund werden jedoch die Dosiswirkungskurven nicht mit Sicherheit als Eichkurven disqualifiziert, da von der Gesamtkurve nur der steilste Abschnitt, die "größte Differenz" (S. 14), berücksichtigt wird. Die Nicht-Linearität ist also bereits im Ansatz der Auswertung vorgesehen. Bei Berücksichtigung der gesamten Kurve wird allerdings die interserielle Streuung des Anstiegs kleiner, denn aus den Erlanger Ergebnissen (Tab. 7) wurde ein Variations-Koeffizient (VK) von etwa 16 % errechnet, wogegen der VK des "steilsten Abschnittes" bei 23 % lag. Dies weist darauf hin, daß mit der "größten Differenz" auch ein zusätzlicher Fehler eingebracht wird.

Von besonders großer Bedeutung für die Zuverlässigkeit der Totalgonadotropinbestimmung ist die Parallelität der Dosiswirkungskurven von Probe und Standard, die ebenfalls in der EDV Erlangen geprüft worden ist (Tab. 8). Die Nicht-Parallelität der Dosiswirkungskurven von Standard und Probe kann dadurch bedingt sein, daß die Probe (a) eine zu geringe oder (b) eine zu hohe Gonadotropinaktivität enthält oder daß (c) die uterotrope Aktivität der Probe durch andere als nur durch gonadotrope Substanzen verursacht worden ist. Die Häufigkeiten dieser Ereignisse sind in den Tabellen 9, 10 und 12 aufgeführt. An Tab. 9 fällt auf, daß Gonadotropinaktivitäten von "unter zwei Einheiten" in den Serien U und V ungewöhnlich häufig vorgekommen sind. An Tab. 10 fällt auf, daß

Proben mit zu hoher Gonadotropinaktivität ungewöhnlich häufig in Serie E enthalten waren. An Tab. 12 fällt auf, daß eine Häufung der Nicht-Parallelität innerhalb des Gültigkeitsbereiches der Dosiswirkungskurven für die Serie F nachzuweisen ist. Es ist möglich, daß diese Häufungen durch systematische Fehler in der Probenaufbereitung oder in der Testung dieser Serien verursacht worden sind. Mit Sicherheit konnte eine fehlerhafte Auswertung der Ergebnisse der Serien nicht nachgewiesen werden. In den Serien F, P, R und X lag die "maximale Wirkungs-differenz" bei anderen Dosen, als in den übrigen Serien. Es ist aber versäumt worden, das Endergebnis mit dem entsprechenden Korrekturfaktor zu multiplizieren, sodaß die der Klinik gemeldeten Werte um 50 % zu niedrig waren. Die Auswirkung dieses Rechenfehlers auf die klinische Diagnose ist allerdings zu vernachlässigen: keine der im zweiten Teil dieser Arbeit aufgeführten Diskrepanzen zwischen klinischem Befund und Laborergebnis lassen sich auf diese Fehlberechnung zurückführen. Weitere Laborfehler sind aus der Tab. 11 zu erkennen. Die Proben 47, 54, 58, 134, 1, 26, 94 und 137 sind "überlappend" getestet worden, d.h., die "größte Differenz" wurde aus einem Uterusgewicht des Primär-Tests und einem Uterusgewicht des Sekundär-Tests errechnet. Dies sollte aber vermieden werden, zumal willkürlich nur eine der beiden "Standard-Wirkungen" der Berechnung zugrunde gelegt worden ist. Die Tabelle 11 zeigt ferner, daß die tatsächlich erfolgte Bevorzugung der Ergebnisse der "Sekundär-Tests" nicht in allen Fällen zu begründen ist. Auch aus den Ergebnissen zahlreicher "Primär-Tests" konnte im Rahmen dieser Arbeit ein der Standardprobe hinreichend paralleler Anstieg der Uterusgewichte berechnet werden. Wie die Tab. 11 ebenfalls zeigt, bestehen z. T. beachtliche Differenzen zwischen den Ergebnissen der beiden Testserien. Es ist kaum möglich, ohne Willkür zu entscheiden, welches der Ergebnisse des "richtigere" ist.

In der folgenden Diskussion der klinischen Ergebnisse wird auf die Verifizierung und auf die Bedeutung der in den Tabellen 9 - 12 enthaltenen "Laborfehler" für die Diagnose eingegangen.

2. Klinische Plausibilitätskontrolle

Zur Beurteilung der klinischen Wertigkeit der Gonadotropinbestimmungen wurden 211 Krankengeschichten aus der Hormonsprechstunde der I. Universitäts-Frauenklinik geprüft, in denen die Ergebnisse von 281 Gonadotropinbestimmungen aufgeführt waren. Die Häufigkeitsverteilung der gefundenen Gonadotropin-Aktivitäten (Tab. 13) entsprach etwa dem, was nach klinischen Kriterien erwartet werden konnte (Tab. 15-18).

Zur klinischen Plausibilitätsprüfung der Ergebnisse von Gonadotropinbestimmungen konnten nur 103 der 211 Krankengeschichten herangezogen werden, da bei 108 Patientinnen die Diagnostik nicht abgeschlossen war oder nicht abgeschlossen werden konnte (Tab. 15); dies vor allem deshalb, weil der größte Teil dieser Patientinnen nicht mehr in der Hormonsprechstunde erschienen war.

Die in Tab. 16-18 aufgeführten Ergebnisse zeigen, daß in mehr als 90 % der Fälle die klinische Diagnose mit dem Ergebnis der Gonadotropinbestimmung vereinbar war. In sechs Fällen stimmte die klinische Diagnose nicht mit den gefundenen Werten der Total-Gonadotropin-Aktivität überein, in drei weiteren Fällen wurde je ein Wert gefunden, der eine Übereinstimmung anzeigte und je ein Wert, der zum klinischen Befund diskordant war. Von diesen 9 Patientinnen gehörten 6 zur Gruppe der 17 Frauen mit primärer Amenorrhoe und 3 zur Gruppe der 86 Frauen mit sekundärer Amenorrhoe. Die Problematik dieser Fälle wird im folgenden diskutiert.

Wahrscheinlich falsche Gonadotropinwerte bei primärer Amenorrhoe

(Tab. 16: Pat. Nr. 2, 3, 5, 10, 11, 13)

Die Patientinnen Nr. 2 und 3 gehörten zu den 3 Patientinnen mit reinem Turner-Syndrom. Die laparoskopische Untersuchung von Patientin Nr. 2 ergab anstelle von Ovarien beiderseits 2 - 3 cm breite Keimleisten ohne Verdickungen. Makroskopisch war das Vorliegen von Ovarialgewebe auszuschließen; eine Biopsie unterblieb wegen technischer Schwierigkeiten. Patientin Nr. 3 wurde nicht laparoskopiert, sodaß auch hier nicht eindeutig ausgeschlossen werden konnte, daß "streak"-Gonaden vorliegen.

Gelegentlich können rudimentäre "streak"-Gonaden endokrine Aktivität entwickeln und ggf. die hypophysäre Gonadotropinausscheidung normalisieren (26, 31). Dies ist auch bei den Patientinnen Nr. 2 und 3 nicht absolut auszuschließen, jedoch spricht die Nicht-Parallelität der Dosis-Wirkungsgeraden (Tab. 12, F66) dafür, daß der niedrige TGA-Wert von Patientin Nr. 3 durch fehlerhafte Probenaufbereitung oder Testung verursacht wurde.

Patientin Nr. 5 gehört zu den beiden Fällen mit Turner-Mosaik. Eine Laparaskopie ist nicht durchgeführt worden; endokrin aktives Ovarialgewebe wurde also nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen. Allerdings war bei dieser Patientin zu einem früheren Zeitpunkt in einem auswärtigen Labor stark erhöhte Gonadotropinausscheidung gemessen worden, was eher mit dem Krankheitsbild übereinstimmen würde.

Die Patientinnen Nr. 10 und 11 gehörten zu den 5 Patientinnen mit Gonaden-Dysgenesie. Patientin Nr. 10 hatte zusätzlich eine Sehbehinderung bei angeborener Toxoplasmose, sodaß eine zentral-hypophysäre Störung nicht ausgeschlossen werden kann. Da auch nach den Ergebnissen anderer bei Gonaden-Dysgenesien Gonadotropinwerte im Normalbereich gefunden werden können (27), ist es durchaus möglich, daß die zweimal als normal ermittelten Gonadotropinwerte korrekte Analysenwerte darstellen. Eine geringere Wahrscheinlichkeit ist der Richtigkeit des niedrigen Gonadotropinwertes von Patientin Nr. 11 zuzubilligen.

Patientin Nr. 13 wurde der Gruppe der zentral-hypophysär bedingten Ovarialinsuffizienzen zugeordnet, da durch Laparaskopie beiderseits Ovarien nachgewiesen wurden. Nachdem bei dreifacher Kontrolle Gonadotropinausscheidungen von ≤ 2 IE l. IRP gefunden worden waren, dürfte der einmalige hypergonadotrope Wert falsch sein.

Wahrscheinlich falsche Gonadotropinwerte bei sekundärer Amenorrhoe

(Tab. 18: Pat. Nr. 96, 97, 98)

Bei den drei Patientinnen wurde trotz überhöhter Gonadotropinausscheidung nach Clomiphen-Behandlung eine Ovulation nachgewiesen; im Falle der Patientin Nr. 96 durch den Verlauf der Basaltemperatur, in den Fällen 97 und 98 durch Gravidität. Zur Erklärung könnte man annehmen, daß die Gonadotropinausscheidung der Patientin Nr. 96 und der Patientin Nr. 97 im Grenzbereich zwischen normal und überhöht liegt. Die Richtigkeit der hohen TGA-Werte wird bei den Patientinnen Nr. 97 und 98 außerdem dadurch gestützt, daß auch die radioimmunologisch ermittelten Serum LH- und -FSH Werte über dem Normbereich lagen.

Mit der klinischen Plausibilitätskontrolle konnte die Zuverlässigkeit der Gonadotropinbestimmung nur näherungsweise charakterisiert werden. Die kasuistische Darstellung hat gezeigt, daß die diagnostischen Verfahren der Hormonsprechstunde nicht ausreichen, um eine zuverlässige Gruppierung der Patientinnen nach Krankheitseinheiten zu gewährleisten. Außerdem muß darauf hingewiesen werden, daß auch Laborergebnisse, die durch die statistische Qualitätskontrolle als fehlerhaft erkannt worden waren, in der klinischen Plausibilitätskontrolle als "richtige" Befunde imponierten. Da also mit Hilfe der klinischen Plausibilitätskontrolle nur eine grobe Abschätzung der Zuverlässigkeit von Gonadotropinbestimmungen möglich war, wurde auch darauf verzichtet, die klinisch und labordiagnostisch konkordanten Ergebnisse subtiler zu analysieren um die rein zufälligen Übereinstimmungen auszuschließen. Bei der Beurteilung der anscheinend durch die klinischen Befunde falsifizierten Labordaten ist zu berücksichtigen, daß z. B. bei unkontrollierter Medikamenteneinnahme die Gonadotropinausscheidung nicht den endogenen Regelgrößen entsprechend erfolgt. Zusätzlich sei auf die in Tab. 4 dargestellten Ergebnisse verwiesen, die zeigen, daß auch bei der Untersuchung von normalen Frauen etwa 10 % der Gonadotropinwerte über und etwa 10 % der Gonadotropinwerte unter dem als normal angesehenen Bereich liegen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der I. Universitäts-Frauenklinik München wurden in den Jahren 1971 - 1973 519 Urinproben von 383 Patientinnen auf ihre Total-Gonadotropin-Aktivität (TGA) im Maus-Uterus-Test untersucht. Es war das Ziel der vorliegenden Arbeit, die Zuverlässigkeit dieser TGA-Bestimmungen zu charakterisieren. Dies wurde 1. durch statistische Qualitätskontrolle und 2. durch klinische Plausibilitätskontrolle erreicht.

1. Die intraserielle Präzision der TGA-Bestimmungen erwies sich als gut, die interserielle als befriedigend. Die Kriterien der Linearität erfüllten nur 15 der 22 Dosis-Wirkungsgeraden der Standards; da nach dem Verfahren der "maximalen Gewichts Differenz" ausgewertet wurde, hat die Linearität jedoch keine wesentliche Bedeutung als Richtigkeitskriterium. Die Parallelität der Wirkungsgeraden von Standards und Proben war in 177 Fällen statistisch zu sichern, in 80 Fällen fehlte sie wegen zu geringer, in 71 Fällen wegen zu hoher Gonadotropin-Aktivität des Untersuchungsgutes. In 55 weiteren Fällen konnte für die fehlende Parallelität keine Erklärung gefunden werden. Die Richtigkeit dieser Bestimmungen muß angezweifelt werden.
2. Zur klinischen Plausibilitätskontrolle konnten 103 der geprüften Krankengeschichten herangezogen werden, in denen die Art der Gonaden-Funktionsstörung durch Laparaskopie, Laparatomie oder durch die Ergebnisse der Therapie präzisiert worden war. In über 90 % der untersuchten Fälle stimmte der gesicherte klinische Befund mit dem Ergebnis der Gonadotropinbestimmung überein. Die Ursachen für die fehlende Übereinstimmung der restlichen 10 % wurden diskutiert.

Nach den vorliegenden Ergebnissen ist die im Laboratorium für Klinische Chemie der I. Universitäts-Frauenklinik routinemäßig praktizierte Bestimmung der Total-Gonadotropin-Aktivität hinreichend zuverlässig, um mit hoher Wahrscheinlichkeit zwischen hypophysären und ovariellen Ursachen einer Fertilitätsstörung zu unterscheiden. Die Unsicherheitsquote läßt es jedoch als notwendig erscheinen, daß im Laboratorium fortlaufende Qualitätskontrollen durchgeführt werden und daß der behandelnde Arzt vor schwerwiegenden Entscheidungen mehrere gleichsinnige Ergebnisse von TGA-Bestimmungen abwarten muß.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Wiesner, B.P. and Crew, F.A.E.:
On separation of cyogenic hormone
from human placenta. Proc. roy. Soc. Edinb.
50, 79, (1930)

- (2) Fevold, H.L., Hisaw, F.L.,
and Leonard, S.L.:
Gonad stimulating and luteinizing hormone
of anterior lobe of hypophysis.
Amer. J. Physiol. 109, 655, (1934)

- (3) Sherwood, L.M.:
Human Prolactin, The New England Journal of
Medicine 284, 774, (1971)

- (4) Butt, W.R., Crooke, A.C.,
and Ryle, M.:
Gonadotrophins and Ovarian Development
E. u. S. Livingstone, Edinburgh (1970)

- (5) Saxena, B.B., Beling, C.G.,
and Hortense, M.G.:
Gonadotrophins
Wiley-Interscience, New York (1972)

- (6) Vaitukaitis, J.L., and Griff, T.R.:
Recent advances in evolution of Gonadotrophic
Hormones, Annual Review of Med. 24, 295, (1973)

- (7) Schulz, K.D.:
Prolactin im Organismus der Frau. Geburtshilfe
und Frauenheilkunde 34, 475, (1974)

- (8) Schally, A.V., Kastin, A.J.,
and Arimura, A.:
FSH-Releasing-Hormone and LH-Releasing-Hormone
Vitamins and Hormones 30, 84, (1972)

- (9) Schally, A.V., Kastin, A.J.,
and Arimura, A.:
Hypothalamic-Follicle-Stimulating Hormone (FSH)
and Luteinizing Hormone (LH)-Regulating Hormone:
Structure, Physiologie and clinical Studies
Fertil. Steril. 22, 703, (1971)

- (10) Yen, S.S.C., Agabor, L.,
Tsai, C.C., Naftolin, F.,
and Vandenberg, G.:
Pulsatile Patterns of Gonadotrophin Release in
Subjects with and without Ovarian Function.
J. Clin. Endocr. 34, 671, (1972)

- (11) Sawyer, C.H.:
Some Recent Developments in Brain-Pituitary-Ovarian Physiology
Neuroendocrinology 17, 97, (1975)
- (12) Holzmann, K.:
Störungen des menstruellen Zyklus,
Medizinische Klinik 68, 65, (1973)
- (13) Nocke, W. und Leyendecker, G.:
Neue Erkenntnisse über die endokrine Physiologie des menstruellen Cycclus.
Der Gynäkologe 5, 39, (1972)
- (14) Apostolakis, M., und Voigt, K.D.:
Gonadotropine, Georg Thieme-Verlag (1965)
- (15) Keller, P.J.:
Fortschritte der Geburtshilfe und Gynäkologie, Vol. 44
S.-Karger-Verlag (1971)
- (16) Faïman, C., Ryan, R.J.,
and Albert, A.:
FSH and LH activity in urinary extracts.
A comparison of radioimmunoassay and bioassay
methodes. J. Clin. Endocr. 28, 1076, (1968)
- (17) Keller, P.J.:
Comparison between an immunochemical and two
biological assays for estimation of pituitary
gonadotrophins. Acta Endocr., Suppl. 141, 63, (1970)
- (18) Butt, W.R., and Lynch, S.S.:
Estimation of urinary gonadotrophins by bioassay
and radioimmunoassay. Endocr. 51, 393, (1971)
- (19) Hipkin, L.J.:
Nonspecific Inhibition of Gonadotrophin in the
Uterine Weight Assay
Endocrinology 84, 482, (1969)
- (20) Hipkin, L.J.:
Gonadotrophin - Inhibiting Properties of Kaolin-Acetone-Extracts of Human Urine
J. Endocr. 38, 39, (1967)
- (21) Odell, W.D., and Moyer, D.L.:
Physiologie of Reproduction. The C.V. Mosby
Company, Saint Louis (1971)
- (22) Loraine, J.A., and Bell, E.T.:
Hormone Assays and their clinical Application.
E. u. S. Livingstone, Edinburgh (1971)
- (23) Schmitt-Elmendorff, H.:
Physiologie der Ovulation
Acta Endocr. Suppl. 148, 7, (1970)
- (24) Buchholz, R., Nocke, L.,
and Nocke, W.:
The influence of gestagens on the urinary excretion of
pituitary gonadotrophins, estrogens and pregnandiol in
woman in the postmenopause and during the menstrual
cycle.
Int. J. Fertil 9, 231, (1964)

- (25) Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion
Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1971)
- (26) Mc Donough, P.G., and Thi Tho, P.: Gonadal dysgenesis with atypical bleeding,
functionnal cyst in rudimentary streak gonads.
Am. J. Obstet. Gynecol. 119, 565, (1974)
- (27) Käser, O., Friedberg, V., Ober, K.G.,
Thomsen, K. und Zander, J.: Störungen des menstruellen Zyklus und ihre Behandlung, In:
Gynäkologie und Geburtshilfe, Bd. I,
Georg Thieme-Verlag 315, (1969)
- (28) Hertz, R., Odell, W.D.,
and Ross, G.T.: Diagnostic implications of primary amenorrhea;
Ann. Intern. Med. 65, 800, (1966)
- (29) Loraine, J.A., and Mackay, M.A.: A comparisation of various extraction methodes
for urinary gonadotrophins with special reference
to yield
J. Endocr. 22, 277, (1961)
- (30) Borth, R., Diczfalusy, E.,
und Heinrichs, H.D.: Grundlagen der statistischen Auswertung biologischer
Bestimmungen. Arch. Gynäk. 188, 497, (1957)
- (31) Bahner, F. Schwarz, G.,
Hienz, H.A., und Walter, K.: Turner-Syndrom mit voll ausgebildeten sekundären
Geschlechtsmerkmalen und Fertilität
Acta Endocr. 35, 397, (1960)

Mein Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. E. Kuß
und Herrn Dr. med. R. Göbel für Ihre Hilfe bei der Fertigstellung
dieser Arbeit sowie Frau A. Grasegger für ihre unermüdliche
Schreibarbeit.

VII. ANHANG

Lebenslauf

Ich wurde am 26. September 1946 in Schwerte, Kreis Iserlohn, geboren und war das erste von drei Kindern der Eheleute Dr. med. Ernst-Theo Stoecker und seiner Ehefrau Ilse, geborene Flecken.

Wie meine beiden vier und acht Jahre jüngeren Geschwister wuchs ich im Hause meiner Eltern auf.

Meine Einschulung erfolgte Ostern 1953. Zunächst besuchte ich die Volksschule in Wanthofen, später die in Westhofen.

Von Ostern 1957 an war ich Schüler des Friedrich-Bährens-Gymnasiums in Schwerte, das ich 1964 mit der Mittleren Reife verließ. Danach besuchte ich die Dr. Richter-Schule in Kelkheim im Taunus, an der ich im November 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Von Januar 1967 bis Dezember 1968 war ich Soldat in einer Sanitätseinheit der Bundeswehr.

Mit Beginn des Sommersemesters 1969 begann ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Hier legte ich nach dem Sommersemester 1970 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, die ärztliche Vorprüfung nach dem Wintersemester 1971/72 und am 28. Juli 1975 die ärztliche Prüfung ab.

